



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Suplementação Oral com Creatina Aspetos Bioquímicos, Ergogenia e Efeito na Função Renal

Jorge Daniel Rodrigues Lopes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

Covilhã, abril de 2014

Agradecimentos

Agradeço a todos os meus professores e colegas que ajudaram a expandir o meu interesse pela ciência e que, dessa forma, contribuíram para a concretização desta etapa.

Ao Professor Doutor Luís Themudo Barata pelo precioso apoio e disponibilidade demonstrados ao longo de todo este processo.

À minha família e amigos.

Resumo

Introdução: A creatina é um derivado aminoacídico obtido através da dieta ou de síntese endógena. Está presente essencialmente no músculo estriado onde, através da sua forma fosforilada, auxilia na manutenção dos níveis de ATP durante períodos breves de exercício intenso. Desde o início da década de 90 do século passado, a suplementação com creatina tornou-se uma prática disseminada mundialmente. Em 2007, a *International Society of Sports Nutrition* reconheceu a creatina como o suplemento ergogénico mais eficaz no aumento da capacidade de realização de exercícios de alta intensidade. Face à disseminação global desta substância, torna-se necessária a avaliação da segurança e do perfil de efeitos secundários do suplemento.

Objetivos: Rever a evidência científica existente sobre os aspetos bioquímicos, efeitos ergogénicos e efeitos secundários da suplementação oral com creatina em humanos. Analisar de forma sistemática a bibliografia publicada sobre os efeitos da suplementação com creatina na função renal.

Métodos: Análise de artigos indexados na base de dados Pubmed até Julho de 2013, utilizando as palavras-chave “creatine”, “creatine supplementation”, “renal function”, “kidney”, “glomerular filtration rate”, “adverse effects” e “deleterious effects”.

Resultados: Foram encontrados cinco relatos de caso que descrevem situações de deterioração da função renal aquando da suplementação com creatina. Os treze ensaios realizados em humanos incluídos nesta revisão concluem que a suplementação oral com creatina nas doses recomendadas é segura e não apresenta efeitos deletérios na função renal.

Conclusão: Apesar dos relatos circunstanciais que relacionam a suplementação oral com creatina com casos de insuficiência renal, a evidência científica demonstra que esta é segura em várias populações, quando realizada na posologia recomendada. Além de segura, a creatina é um suplemento eficaz na melhoria da performance desportiva quando aplicada em exercícios breves e de alta intensidade.

Palavras-Chave

Creatina, suplementação com creatina, efeitos secundários, função renal, taxa de filtração glomerular.

Abstract

Background: Creatine is an aminoacidic derivative obtained from the diet and endogenous synthesis. It is present mainly in the striated muscle where, in its phosphorylated form, assists in maintaining high ATP levels during short periods of intense exercise. Since the early 1990s, creatine supplementation has become a widespread practice worldwide. In 2007, the *International Society of Sports Nutrition* acknowledged creatine as the most effective ergogenic supplement in terms of increasing high-intensity exercise capacity. Given the global dissemination of this compound, it is necessary to evaluate its safety and side effects.

Objectives: To review existing scientific evidence on the biochemical aspects, ergogenic effects and side effects of oral creatine supplementation in humans. To systematically analyze the published literature on the effects of creatine supplementation on renal function.

Methods: Analysis of articles indexed in the Pubmed database until July 2013 using the keywords "creatine", "creatine supplementation", "renal function", "kidney", "glomerular filtration rate", "adverse effects" and "deleterious effects".

Results: We found five case reports that describe the deterioration of renal function at the time of creatine supplementation. All thirteen controlled trials analysed in this review concluded that oral creatine supplementation is safe and has no harmful effects on renal function, at recommended doses.

Conclusion: Despite the circumstantial reports that link oral creatine supplementation with renal failure, scientific evidence demonstrates that this is safe in several populations, when performed at the recommended dosage. Besides being safe, creatine supplementation is effective in improving athletic performance when applied to short, high intensity exercise.

Key Words

Creatine, creatine supplementation, side effects, renal function, glomerular filtration rate.

Índice

1. Introdução.....	1
1.1 Metodologia	1
2. Background Histórico	3
3. Metabolismo da Creatina.....	5
3.1 Biossíntese e Estrutura	5
3.2 Fontes Exógenas	6
3.3 Digestão e Absorção.....	7
3.4 Captação Tecidual e Distribuição Corporal	7
3.4.1 O Transportador de Creatina	7
3.4.2 Retroalimentação do Transportador	8
3.4.3 Distribuição Corporal	8
3.5 Degradação	8
4. Bioenergética da Contração Muscular.....	11
4.1 Metabolismo Energético no Músculo Esquelético	11
4.2 O sistema da Fosfocreatina - Creatina Cinase.....	11
4.3 Microcompartimentos Celulares de Fosfocreatina.....	13
5. Suplementação com Creatina.....	15
5.1 Esquemas Posológicos	15
5.2 Formulações Comercializadas.....	15
5.3 Efeitos Ergogénicos	16
5.3.1 Exercício Anaeróbio	16
5.3.2 Exercício Aeróbio	17
6. Efeitos Secundários: Mitos ou Realidades?.....	19
6.1 Efeitos Secundários Renais	20
6.1.1 Relatos de Caso	20
6.1.2 Estudos em Modelos Animais	21
6.1.3 Estudos em Humanos.....	22

7. Conclusão.....	29
7.1 Perspetivas Futuras	30
8. Referências Bibliográficas	31

Lista de Figuras

Figura 1 - Reações enzimáticas envolvidas na síntese de Cr.	5
Figura 2 - Reação de hidrólise do ATP, catalisada pela CK.....	12
Figura 3 - Representação esquemática da alteração das concentrações relativas de PCr e ATP durante dois períodos de exercício	13
Figura 4 - Microcompartimentos envolvidos no sistema fosfocreatina - creatina cinase	14

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Concentração de Cr, em gramas, por quilograma de alimentos selecionados.	6
Tabela 2 - Taxa de síntese de ATP a partir de PCr e da glicólise em anaerobiose durante contração muscular intensa.....	11
Tabela 3 - Resumo dos estudos efetuados em humanos.	27

Lista de Acrónimos

1RM	Uma repetição máxima
ADP	Adenosina difosfato
AGAT	L-arginina:glicina amidinotransferase
ANT	Translocador de nucleotídeos de adenina
ARNm	Ácido ribonucleico mensageiro
ATP	Adenosina trifosfato
CK	Creatina cinase
CK-a	Creatina cinase associada aos locais de consumo de ATP
CK-C	Fracção solúvel da creatina cinase citosólica
CK-g	Creatina cinase acoplada à glicólise
ClAlb	<i>Clearance</i> de albumina
ClCrn	<i>Clearance</i> de creatinina
ClUr	<i>Clearance</i> de ureia
Cr	Creatina
Crn	Concentração de creatinina plasmática
CRT	Transportador de creatina
CysC	Concentração de cistatina C sérica
DM	Massa seca
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
GAA	Ácido guanidoacético
GAMT	Guanidinoacetato N-metiltransferase
mtCK	Creatina cinase mitocondrial
OP	Fosforilação oxidativa
PCr	Fosfocreatina
TFG	Taxa de filtração glomerular
VO _{2max}	Consumo máximo de oxigénio
γGT	Gama glutamil transpeptidase

1. Introdução

Citius, Altius, Fortius. Mais de cem anos após a sua génese, o lema olímpico continua extraordinariamente atual. A busca da perfeição e da superioridade atlética conduziu a ciência à procura do entendimento da fisiologia do exercício físico e da ergogenia. Foi com esse desígnio que, no século XIX, foi identificado um composto no músculo esquelético a que se deu o nome de creatina (Cr).¹

A Cr é um derivado aminoacídico com síntese endógena no fígado, rins e pâncreas a partir dos aminoácidos arginina, glicina e metionina. Também pode ser obtida através de fontes exógenas, como a carne e o peixe. O aporte exógeno somado à síntese endógena é suficiente para compensar a sua taxa de degradação diária em creatinina, tornando o balanço nulo.²

A energia necessária para a fosforilação do ADP a ATP durante um exercício intenso é altamente dependente da concentração muscular de fosfocreatina (PCr). À medida que a concentração de PCr se torna escassa, a capacidade de sintetizar ATP diminui, o que dificulta a manutenção de um exercício intenso. A suplementação oral com Cr vê os seus efeitos produzidos por um aumento na concentração de PCr disponível para refosforilar o ADP.³ Em 2007, a International Society of Sports Nutrition, numa tomada de posição, refere que a Cr é o suplemento ergogénico mais eficaz no aumento da capacidade de realização de exercícios de alta intensidade.⁴ Por tudo isto, estima-se que mais de um terço dos atletas universitários dos Estados Unidos da América consumam suplementos com Cr.⁵

Pela sua eficácia e disseminação global, a Cr é, também, um dos suplementos mais estudados relativamente a efeitos adversos. Apesar do surgimento de alguns relatos de caso que sugeriam a implicação da Cr na deterioração da função renal, autoridades de segurança alimentar de todos os pontos do globo aprovaram a sua eficácia e segurança. O presente trabalho tem como objetivo rever a literatura existente sobre os aspetos bioquímicos, efeitos ergogénicos e efeitos secundários da suplementação com Cr, com especial incidência no efeito da mesma na função renal.

1.1 Metodologia

Foi efetuada uma revisão da literatura publicada sobre o tema, utilizando-se, para isso, a base de dados eletrónica PubMed para pesquisa da evidência científica. Utilizaram-se as palavras-chave “creatine”, “creatine supplementation”, “renal function”, “kidney”, “glomerular filtration rate”, “adverse effects” e “deleterious effects”, limitando a utilização das expressões ao título do artigo. Incluiu-se, nesta revisão, a totalidade dos artigos originais que procuraram descrever o efeito da suplementação com Cr na função renal e na taxa de filtração glomerular (TFG).

Foram incluídos todos os artigos relevantes, incluindo artigos originais, artigos de revisão e meta-análises, publicados até 31 de julho de 2013, privilegiando os mais recentes. Filtraram-se os artigos pelo idioma, incluindo na pesquisa aqueles publicados em inglês e português.

2. *Background* Histórico

A Cr (do grego *kreas*, que significa carne) foi identificada em 1835 pelo cientista francês Michel Chavreul como um dos componentes do músculo contráctil. Em 1847, Liebig confirmou este achado e observou ainda que raposas selvagens continham dez vezes mais Cr do que raposas em cativeiro.

Cerca de dez anos mais tarde, os médicos alemães Heintz e Pettenkofer descobrem uma substância na urina cuja concentração era proporcional à massa muscular. Mais tarde, essa substância foi identificada por Liebig como creatinina, um produto da degradação da Cr.¹

No início do século XX, Denis e Folin⁶ relataram que a suplementação oral com Cr, em gatos, era capaz de elevar a concentração muscular em cerca de 70%. Em 1923, Hahn e Meyer estimaram o conteúdo total de Cr num homem de 70 kg em cerca de 140 g.¹ Chanutin,⁷ em 1926, descobriu que grandes quantidades de Cr eram absorvidas e retidas após a sua administração oral.

Em 1927 e 1929, Fiske e Subbarow identificaram um composto fosfatado no músculo que nomearam PCr, ou fosfato de Cr. Os mesmos investigadores demonstraram que a concentração de PCr diminuía com a estimulação elétrica do músculo, mas que voltava aos valores iniciais após um período de repouso.¹ A enzima creatina cinase (CK) e a reação por ela catalisada foram identificadas em 1934 pelo alemão Lohmann, tendo sido alvo de estudo intensivo nos anos seguintes.⁸

Nos anos 60 do século XX, a Cr começou a ser utilizada para fins desportivos por atletas russos e da Alemanha Oriental. Em 1992, os suplementos com Cr ganharam notoriedade após as olimpíadas de Barcelona. A 7 de Agosto, um artigo no jornal britânico *The Times*, relatava que o vencedor da medalha de ouro nos 100 m, Linford Christie e o finalista dos 100 m barreiras, Colin Jackson, ingeriam suplementos de Cr. Também Sally Gunnel, vencedora dos 400 m barreiras, utilizava a substância. Foi estimado que nos Jogos Olímpicos de Verão de Atlanta, em 1996, oitenta por cento dos atletas utilizavam o suplemento.⁹

Em 1993, a empresa britânica de suplementos desportivos *Experimental and Applied Sciences*, começou a comercializar o produto, com o nome *Phosphagen*.¹⁰

Com base na investigação realizada nos anos seguintes,^{11, 12} os suplementos com Cr tornaram-se dos mais usados a nível mundial, com um consumo global estimado em 2,7 milhões de quilogramas.⁹ Nos Estados Unidos da América, as vendas no ano de 2001 ascenderam a 400 milhões de dólares.¹³

3. Metabolismo da Creatina

3.1 Biossíntese e Estrutura

A Cr é um derivado aminoacídico sintetizado a partir de três aminoácidos - arginina, glicina e metionina (figura 1).

A primeira reação na síntese envolve a transferência do grupo amidina da arginina para a glicina, formando-se L-ornitina e ácido guanidoacético (GAA), processo catalisado pela enzima L-arginina:glicina amidinotransferase (AGAT). O grupo amidina do GAA recebe, então, um grupo metil da metionina pela ação da S-adenosil-L-metionina:N-guanidoacetato metiltransferase (GAMT), originando Cr e S-adenosil-homocisteína.¹⁴ O aporte exógeno de Cr permite a menor elevação de homocisteína após um exercício intenso, o que pode explicar o seu efeito cardioprotector.¹⁵

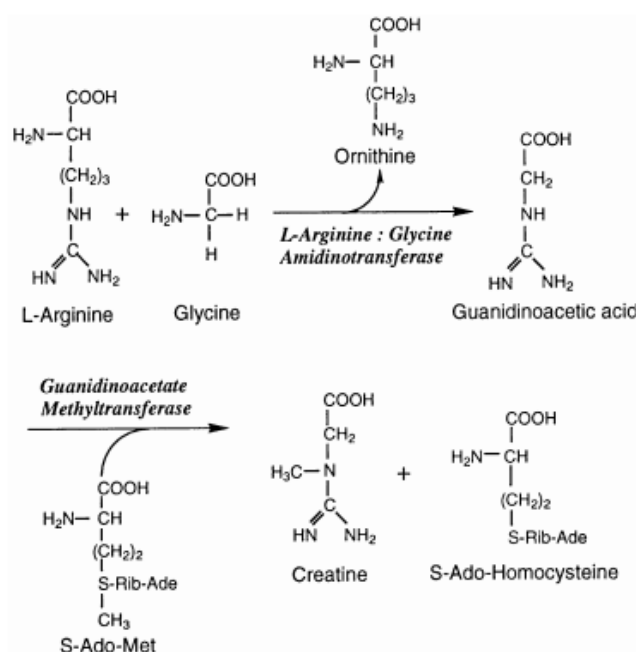


Figura 1 - Reações enzimáticas envolvidas na síntese de Cr.¹⁴

A formação de GAA é a etapa limitante na síntese de Cr. Uma enorme variedade de estímulos exerce a sua influência através da regulação da enzima AGAT. Entre eles está o aporte exógeno de Cr, que exerce um mecanismo de retroalimentação negativa a um nível pré-tradução, diminuindo a concentração de ARNm, a concentração da enzima e a sua atividade,¹⁶ assim como a concentração dos seus precursores.¹⁷ Esta regulação está, também, dependente de fatores hormonais, como é o caso dos níveis das hormonas da tiroide, da hormona do crescimento e da testosterona, que aumentam a sua produção e dos estrogénios, que a diminuem. Outros fatores

que diminuem os níveis de AGAT são a deficiência de vitamina E, o jejum prolongado e dietas hipoproteicas.¹⁶

No ser humano, o pâncreas e o fígado contêm elevadas concentrações de AGAT e GAMT, enquanto que o rim contém uma alta concentração de AGAT e baixa de GAMT. No entanto, o fígado apresenta uma baixa concentração de Cr. Perante estes dados, foi postulado que a principal via de síntese de Cr envolve a formação de GAA no rim e a sua metilação no fígado, sendo depois transportado pela corrente sanguínea até aos tecidos alvo.^{2, 18} Dados mais recentes sugerem que a produção de GAA no rim representa apenas 20% da concentração de creatinina eliminada na urina e que o fígado é responsável pela maior parte da sua produção.¹⁹ Apesar da grande variedade de estudos existente sobre o tema, a contribuição dos vários tecidos ainda é pouco clara.

3.2 Fontes Exógenas

A Cr está presente em vários alimentos que compõe a dieta tradicional. A sua concentração é consideravelmente mais elevada em produtos de origem animal, contudo, também podem ser encontrados vestígios em alguns vegetais. Por cada quilograma de carne ou peixe não cozinhados estão presentes cerca de 3 a 5 g de Cr.²⁰ No entanto, o processo de preparação dos alimentos pode degradar uma parte significativa. Após 20 minutos de cozedura, 8,7% da Cr presente num peito de frango é degradada, valor que ascende a 30% após 60 minutos.^{21, 22} A tabela 1 apresenta a concentração de Cr em alguns alimentos.

Tabela 1 - Concentração de Cr, em gramas, por quilograma de alimentos selecionados.^{20, 21}

Alimento	Concentração em g/kg
Bacalhau	3
Atum	4
Salmão	4.5
Arenque	6.5-10
Vaca	4.5
Porco	5
Leite	0.1
Peito de Frango	3.65
Fígado de Vaca	0.27
Coelho	3.36

Em vegetarianos estritos, a quantidade ingerida diariamente é praticamente nula, e a síntese endógena é a única fonte de Cr. Indivíduos com uma dieta omnívora consomem cerca de 0,25 g a 1 g de Cr diariamente.⁹

3.3 Digestão e Absorção

No estômago, cerca de 13% da Cr ingerida é degradada pela pepsina. Esta degradação não é acompanhada pelo aumento da concentração de creatinina, o que sugere um outro tipo de reação.²³

O processo de absorção ainda é incerto. Foram identificados transportadores no jejuno²⁴ e no íleo²⁵ de roedores. O transporte através da membrana apical do enterócito jejunal parece ser realizado por um transportador semelhante aos da família SLC6A8, saturável, dependente de sódio e cloreto.²⁴

A biodisponibilidade da Cr ingerida varia de 80%,²⁶ a perto de 100%.²⁷ Podem ser apontadas diversas razões para a biodisponibilidade não ser completa. A primeira, e já referida anteriormente, está relacionada com a digestão gástrica pelo ácido clorídrico e pela pepsina. Outras razões são a digestão pelas bactérias intestinais, a cinética de transporte através da membrana do enterócito e a dissolução incompleta de formas sólidas de Cr. A sua estrutura molecular consiste num grupo carboxil carregado negativamente e um grupo funcional com carga positiva. É, assim, um composto hidrofílico, o que diminui a sua biodisponibilidade.²⁸ Doses menores (menos de 5 g) têm maior biodisponibilidade.²⁹

O impacto da co-ingestão com outros alimentos ainda não é totalmente conhecido. Altas doses de glúcidos parecem diminuir a velocidade de absorção intestinal da Cr. No entanto, o impacto deste fator na biodisponibilidade é ainda incerto.²⁹

Duas horas após a ingestão de 5 g, a concentração máxima sérica de 102 -162 mg/L é atingida.³⁰

3.4 Captação Tecidular e Distribuição Corporal

3.4.1 O Transportador de Creatina

O transporte de Cr através da membrana plasmática dos tecidos alvo é feito contra o gradiente de concentração através de um transportador dependente de Na⁺ e Cl⁻, saturável, existente em grandes concentrações no músculo esquelético, rim e coração e em menores concentrações no cérebro, cólon, testículos e vários outros órgãos. Está ausente no fígado e pâncreas.³¹ O seu isómero muscular é codificado pelo gene SLC6A8, localizado em Xq28.³²

3.4.2 Retroalimentação do Transportador

O processo de captação celular de Cr é regulado por diversos fatores. Tal como referido anteriormente aquando da regulação da AGAT, também o aporte exógeno de Cr diminui os níveis do transportador de Cr nos tecidos.³³

Odom et al.³⁴ demonstraram que os agonistas β_2 , as hormonas da tiroide, o fator de crescimento insulínico tipo 1 e a insulina aumentam significativamente os níveis deste transportador. Também o exercício físico mostrou ser um estímulo para a sua expressão.

Os inibidores da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase, oubaína e digoxina, através da alteração do gradiente eletroquímico transmembranar, diminuem a captação celular de Cr.³³

3.4.3 Distribuição Corporal

Aproximadamente 95% da Cr corporal total encontra-se no músculo esquelético e os restantes 5% no coração, cérebro e testículos. O seu volume de distribuição é de cerca de 45 L, o que se aproxima do conteúdo corporal total de água. A fração ligada a proteínas plasmáticas representa menos de 10%.³⁵

A concentração de Cr no músculo esquelético depende em larga escala do tipo de fibra muscular, sendo maior nas fibras tipo II (39 mM) em comparação com as fibras tipo I (23 mM).³⁶ Harris et al.³⁷ calcularam a concentração muscular média em cerca de 124,4 mmol/kg DM.

Diversos estudos apontam para a impermeabilidade relativa da membrana à Cr intracelular. Odom et al.³⁴ demonstraram que o efluxo representa cerca de 5% por dia do total intracelular, valor comparável ao da taxa de conversão de Cr em creatinina.

3.5 Degradação

A conversão da Cr em creatinina é, essencialmente, um processo de desidratação não enzimática. É espontânea, irreversível e dependente do pH e da temperatura. O meio ácido e a elevação da temperatura deslocam o equilíbrio da reação no sentido da formação de creatinina. Em ambas as direções, a reação é monomolecular. *In vivo*, a fração convertida de Cr é relativamente constante e corresponde a cerca de 1,1% por dia de Cr e 2,6% por dia de PCr, o que equivale a um total de 1,7% do total das reservas (Cr + PCr). Num homem de 70 kg que contenha um total de 120 g de Cr, cerca de 2 g são convertidos em creatinina e têm que ser repostos através da dieta ou da síntese *de novo*.¹⁶ Na mulher, as perdas médias correspondem a 80% das do homem, devido à menor quantidade de massa magra.³⁸

Em condições de não suplementação, a Cr é reabsorvida a nível tubular renal, com uma *clearance* de 4,7 ml/min, muito inferior à TFG. Após suplementação, a *clearance* de cerca de 156 ml/min é superior à TFG, o que sugere um mecanismo de secreção tubular.³⁹

Por sua vez, a creatinina é livremente filtrada pelo glomérulo renal, mas também é segregada pelos capilares peritubulares, de forma que a sua *clearance* sobrestima a TFG em cerca de 10% a 20%.⁴⁰

Existem evidências cada vez mais conclusivas de que, em situações de insuficiência renal, outras vias de excreção são ativadas. É o caso da degradação de creatinina no cólon através de bactérias produtoras de creatinase, creatininase e creatinina desaminase. Em situações de insuficiência renal crónica terminal, a via extrarrenal pode corresponder a 31% da *clearance* renal.⁴¹

4. Bioenergética da Contração Muscular

4.1 Metabolismo Energético no Músculo Esquelético

O substrato energético imediato para a contração muscular é o ATP. No entanto, a sua concentração intracelular é baixa (5 - 6 mM) e esgotar-se-ia em escassos segundos durante o exercício intenso.³ Assim, são necessárias outras vias metabólicas para garantir a contração eficaz durante largos períodos de tempo.

O metabolismo oxidativo dos glúcidos e ácidos gordos livres constitui o processo dominante de produção de ATP durante o exercício submáximo prolongado.⁴² A via anaeróbia, mais rápida e predominante durante o exercício de curta duração e alta intensidade, assenta na utilização do glicogénio muscular e no sistema Cr - PCr.³ A tabela 2 mostra a taxa de produção de ATP a partir de PCr e da glicólise durante 30 segundos de contração isométrica quase máxima. Após apenas 1,3 segundos, a taxa de produção de ATP a partir de PCr começa a diminuir, enquanto que a glicólise não atinge o valor máximo antes dos 3 segundos.⁴³

Tabela 2 - Taxa de síntese de ATP a partir de PCr e da glicólise em anaerobiose durante contração muscular intensa.⁴³

Duração (s)	Produção de ATP (mmol/kg DM/s) a partir de:	
	PCr	Glicólise
0 - 1.3	9.0	2.0
0 - 2.6	7.5	4.3
0 - 5	5.3	4.4
0 - 10	4.2	4.5
10 - 20	2.2	4.5
20 - 30	0.2	2.1

4.2 O sistema da Fosfocreatina - Creatina Cinase

A concentração intracelular de ATP não pode, simplesmente, aumentar em células com atividade metabólica mais elevada. Resultante da sua hidrólise (figura 2), enormes quantidades de ADP e Pi seriam libertadas, assim como de iões H⁺ que, ao baixar o pH do citosol, tenderia a inibir enzimas participantes em processos celulares cruciais, como é o caso da ATPase miofibrilar. A resposta a este obstáculo passa pelo sistema CK, que catalisa a transferência reversível de um γ-fosfato do ATP para o grupo guanidino da Cr, formando ADP e PCr.

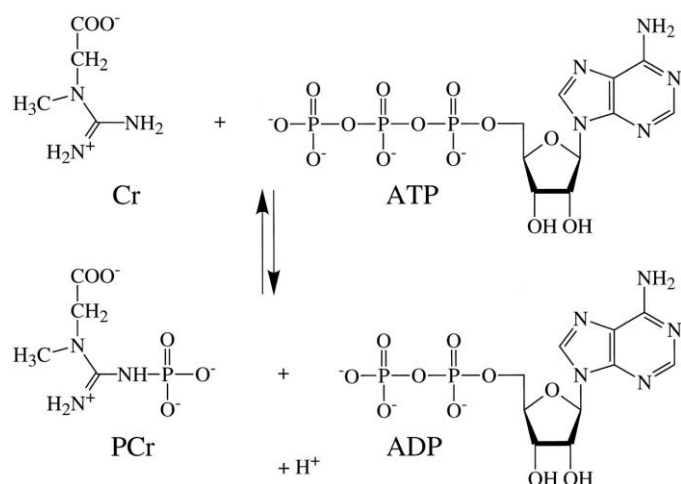


Figura 2 - Reação de hidrólise do ATP, catalisada pela CK.

Durante o exercício de alta intensidade, as reservas de ATP são rapidamente esgotadas. Então, a CK catalisa a reação de transferência do grupo fosfato da PCr para o ADP de forma a ressintetizar ATP. Desta forma, a PCr atua como uma tampão energético altamente eficiente, mas de curta duração, uma vez que os níveis de PCr se esgotam em menos de 20 segundos.⁴⁴

A PCr e a Cr são moléculas mais pequenas e menos carregadas eletricamente do que o ATP e ADP, o que lhes permite acumular-se em concentrações mais elevadas nas células, tornando o sistema mais eficiente.² O sistema CK permite, desta forma, estabilizar a concentração de ATP em cerca de 3 - 6 mM, assim como manter a relação ATP/ADP bastante elevada (>100:1). Numa célula em repouso, aproximadamente dois terços das reservas totais de Cr encontram-se sob a forma de PCr.⁴⁵

A Cr serve, também, como tampão de pH. A acumulação de lactato no músculo, resultante da fermentação anaeróbia, acidifica o meio, diminuindo a performance muscular. A Cr auxilia na manutenção do pH normal através da utilização dos iões H^+ necessários à síntese de ATP.¹

Harris et al.³⁷ demonstraram que a suplementação com Cr aumenta a sua concentração muscular em 25 mmol/kg DM, sendo que cerca de 30% desse aumento ocorre na forma fosforilada de PCr. Face a estes dados, os autores sugeriram que a suplementação com Cr poderia ter um efeito positivo na performance desportiva, uma vez que o substrato para a ressíntese de ATP aumenta nestas condições. A figura 3 representa as alterações na concentração de PCr e ATP durante a suplementação com Cr.

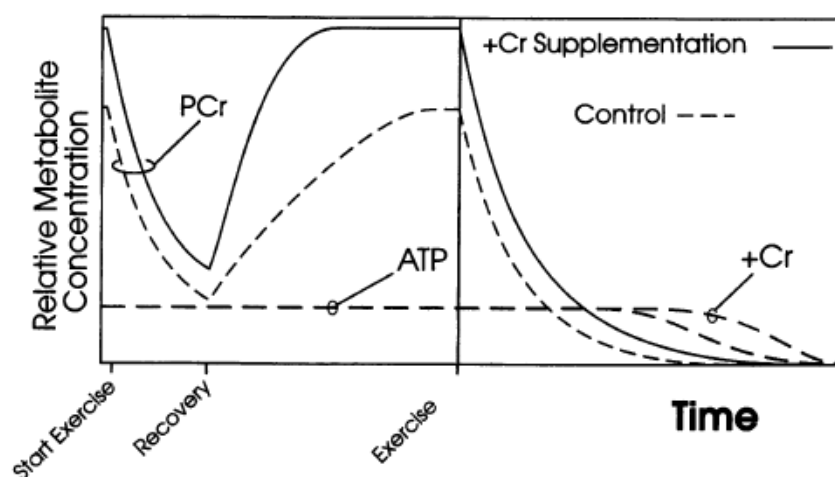


Figura 3 - Representação esquemática da alteração das concentrações relativas de PCr e ATP durante dois períodos de exercício, durante suplementação com Cr ou placebo.⁴⁶

4.3 Microcompartimentos Celulares de Fosfocreatina

Os processos metabólicos de síntese e consumo de ATP são altamente localizados a nível subcelular. Como tal, são necessários mecanismos que permitam a rápida difusão destas moléculas altamente energéticas do local de produção (glicólise e fosforilação oxidativa) para os locais onde estas sejam necessárias (ATPases). Estes mecanismos assumem particular importância em células altamente polares ou alongadas, como os espermatozoides ou os fotorreceptores da retina.⁴⁷

O ciclo (figura 4) começa com a entrada na célula da molécula de Cr através do seu transportador. Dentro da célula, o equilíbrio entre PCr/Cr e ATP/ADP é regulado de forma precisa pela fração solúvel CK citosólica. Na mitocôndria, o ATP recém-sintetizado pela fosforilação oxidativa entra no espaço intermembranar, onde é utilizado pela fração mitocondrial da CK para a formação de PCr. Outra fração da CK citosólica está acoplada à glicólise e também fornece grupos fosfato à Cr. As moléculas de PCr então formadas difundem-se livremente até aos locais de consumo, onde outra fração da CK regenera ATP *in situ*. A Cr resultante difunde-se novamente para a mitocôndria ou para os locais de regeneração de PCr, encerrando o ciclo.^{1, 8, 48} A Cr e a PCr servem, assim, de mensageiros energéticos entre os locais de síntese e os de consumo de ATP.

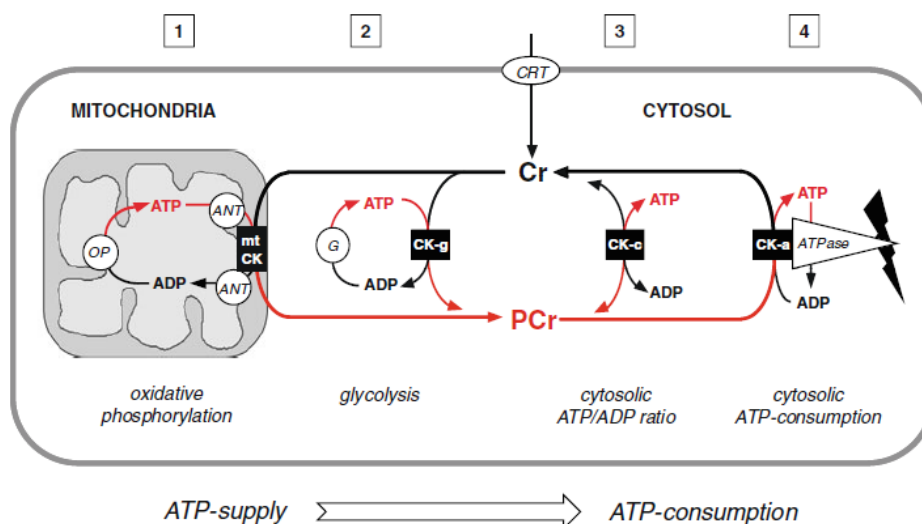


Figura 4 - Microcompartimentos envolvidos no sistema fosfocreatina - creatina cinase.⁴⁵

A contribuição destes microcompartimentos para o total de PCr gerado depende do tipo de célula. Assim, no miocárdio é utilizada principalmente a via da fosforilação oxidativa enquanto que no músculo esquelético esta é utilizada conjuntamente com a glicólise.

Volek et al.⁴⁹ descrevem um mecanismo de regulação da glicólise através dos níveis de PCr. Os autores relatam que a fosfofrutocinase, enzima essencial na glicólise, pode ser inibida pelo aumento dos níveis de PCr. Durante atividade física mais intensa, os níveis de PCr diminuem, assim como a sua influência inibitória na fosfofrutocinase, o que aumenta a taxa de glicólise e a consequente ressíntese de ATP através desta via.

5. Suplementação com Creatina

5.1 Esquemas Posológicos

Várias estratégias de suplementação podem ser empregues no sentido de maximizar a concentração muscular de Cr e, consequentemente, os seus efeitos.

Um dos protocolos aplicados consiste numa fase de saturação de 20 g por dia dividida em quatro doses de 5 g, durante cinco a seis dias, seguida por uma fase de manutenção de 2 a 5 g por dia. Hultman et al.⁵⁰ evidenciam que, uma vez atingida a saturação, uma dose de manutenção de 2 g por dia é suficiente para manter a concentração de Cr em níveis máximos. Não existe evidência de que o aumento da ingestão acima de 20 g por dia durante seis dias resulte num aumento da captação muscular de Cr. O limite superior da concentração muscular de Cr parece ser de cerca de 160 mmol/kg DM e, uma vez atingido, o excesso de Cr ingerido será eliminado pela urina.³⁷

Outro protocolo propõe uma dose constante de 3 a 5 g diárias, abdicando da fase de saturação. Embora o aumento da concentração muscular de Cr seja feito de forma mais lenta, a saturação é atingida ao fim de 28 dias, não existindo, a partir daí, diferenças para o protocolo referido anteriormente.⁵⁰

Diversas estratégias podem ser utilizadas para promover a captação celular de Cr. As mais estudadas são o exercício físico concomitante ou a co-ingestão de glúcidos. Harris et al.³⁷ compararam a concentração muscular de Cr com a suplementação complementada ou não com exercício aeróbio consistindo em uma hora de cicloergometria. Enquanto que a concentração muscular média aumentou 26% com suplementação apenas, o aumento foi de 37% por cento quando complementado com exercício.

Green et al.⁵¹ estudaram o efeito da co-ingestão de uma solução de 93 g de glúcidos simples aquando da suplementação com Cr. A retenção de Cr foi maior neste grupo, provavelmente devido ao efeito estimulador da insulina na captação de Cr dependente de sódio. O complemento com exercício físico não demonstrou benefício quando comparada com a ingestão isolada de glúcidos. A co-ingestão de ácido alfa-lipóico parece, também, ser um estímulo adicional à captação muscular de Cr.⁵²

Após a cessação da suplementação, os níveis de Cr declinam lentamente, atingindo o valor pré-suplementação cerca de 35 dias depois.⁵⁰

5.2 Formulações Comercializadas

Atualmente, estão disponíveis no mercado inúmeras formas químicas de apresentação da Cr. As mais comuns e extensamente estudadas são em forma de sal, como a Cr monohidrato, piruvato,

citrato, malato ou fosfato. Jager et al.²⁷ concluíram que a cinética de absorção é apenas ligeiramente diferente quando comparadas as formas de monohidrato, citrato e piruvato.

Numa tentativa de aumentar a lipossolubilidade da molécula, foram envidados esforços no sentido de esterificar a molécula em Cr etil éster. Foi alegado que este composto obviasse a necessidade de um transportador de Cr no músculo devido à permeabilidade do sarcolema a esta nova formulação. No entanto, Spillane et al.²⁸ demonstraram que a suplementação com este composto não resultou em qualquer benefício em termos de concentração muscular e efeitos ergogénicos quando comparada com a Cr monohidrato. O aumento observado dos níveis de creatinina sugere também que é menos estável do que a clássica Cr monohidrato.

Apesar de ser frequentemente sugerido que a Cr em solução tem uma maior taxa de absorção quando comparada com as formas em comprimido, estudos demonstram que estas são equivalentes.⁵³ Não existe, também, evidência que suporte a utilização da forma micronizada ao invés da clássica.

5.3 Efeitos Ergogénicos

5.3.1 Exercício Anaeróbio

A maioria dos protocolos utilizados aplica períodos de intensidade máxima com a duração de alguns segundos, intervalados com curtos períodos de descanso. Os efeitos são atribuídos a um aumento da concentração muscular de PCr, o que resulta na regeneração mais rápida de ATP entre as séries de treino e que permite aos atletas manter uma maior intensidade durante o exercício. Como referido anteriormente, são estas as condições em que a contribuição energética da PCr é mais significativa e que, desta forma, beneficiam mais da suplementação com Cr.

Maganaris e Maughan⁵⁴ estudaram os efeitos da suplementação com Cr (10 g durante cinco dias) ou um placebo na força isométrica dos extensores das pernas em dez indivíduos submetidos a treino resistido. A suplementação com Cr resultou num aumento de 10% na força isométrica máxima em ambos os membros inferiores ($P < 0,05$). Os ganhos de força mantiveram-se após a suplementação, facto que os autores atribuíram a hipertrofia muscular neste grupo.

Becque et al.⁵⁵ estudaram o efeito da suplementação com Cr durante seis semanas na força muscular dos flexores dos braços, área muscular e composição corporal. A suplementação resultou num aumento da força de 1RM, de $42,8 \pm 17,7$ kg para $54,7 \pm 14,1$ kg, enquanto que no grupo placebo aumentou de $42,5 \pm 15,9$ kg para $49,3 \pm 15,7$ kg ($P < 0,01$). Também a massa corporal magra e a área do braço aumentaram no grupo suplementado, sem diferença no grupo de controlo.

O estudo de Birch et al.⁵⁶ teve como objetivo a avaliação do efeito da suplementação com Cr durante cinco dias na potência e trabalho realizado durante uma prova de 3 x 30 segundos de

cicloergometria. No grupo suplementado com Cr foi documentado um aumento significativo na potência de pico (8% no primeiro bloco), na potência média (6% nos dois primeiros blocos) e no trabalho total (6% nos dois primeiros blocos). A suplementação não resultou na alteração de qualquer parâmetro de desempenho no terceiro bloco de 30 segundos.

O objetivo do trabalho realizado por Bosco et al.⁵⁷ consistiu no estudo do efeito da suplementação com Cr durante cinco dias numa prova de 45 segundos contínuos de saltos. Os autores relataram um aumento de 7% no trabalho realizado durante os primeiros 15 segundos e 12% durante os segundos. Não foi observado nenhum aumento no período de 31 a 45 segundos.

Também a velocidade máxima de corrida é afetada positivamente após a suplementação. O estudo de Skare et al.⁵⁸ demonstrou um aumento significativo na velocidade na prova de 100 m ($11,68 \pm 0,27$ s pré-teste e $11,59 \pm 0,31$ s pós-teste), assim como na prova de 6 x 60 m ($45,63 \pm 1,11$ s pré-teste e $45,12 \pm 1,1$ s pós-teste).

5.3.2 Exercício Aeróbio

A suplementação com Cr parece não influenciar o desempenho em exercícios marcadamente aeróbios.⁵⁹

Dos quinze estudos revistos por Stout e colaboradores,⁶⁰ apenas dois demonstraram benefício da suplementação com Cr na VO_{2max} . Os autores concluem que, tendo em conta a margem de erro, a suplementação não tem qualquer efeito benéfico neste parâmetro. Acerca da concentração de lactato, os mesmos autores concluem, também, que o efeito da Cr não é consistente entre os estudos analisados.

Smith et al.⁶¹ estudaram o efeito da suplementação com Cr na performance aeróbia. Não foram encontradas diferenças na VO_{2max} ou tempo de exaustão antes e pós suplementação. Os autores concluem que a Cr não apresenta efeitos ergolíticos e pode ser usada em atividades aeróbias sem prejuízo do desempenho.

Com o objetivo de analisar os relatos de que a suplementação com Cr alterava o metabolismo do substrato energético no exercício aeróbio, Stroud et al.⁶² estudaram o efeito da suplementação em parâmetros funcionais durante exercício aeróbio incremental. Os autores não encontraram diferenças significativas nas trocas gasosas e na concentração sérica de lactato antes e após suplementação, tanto durante o exercício como durante o repouso. Desta forma, concluíram que a suplementação com Cr não interfere com o substrato energético durante o exercício aeróbio.

Stout et al.⁶⁰ referem que o efeito da suplementação com Cr é no exercício aeróbio é máximo para exercícios de curta duração e alta intensidade com duração máxima de 3 ou 4 minutos. Os efeitos ergogénicos parecem diminuir à medida que a duração aumenta, sendo que exercícios com duração superior a 12 minutos parecem não beneficiar da suplementação.

6. Efeitos Secundários: Mitos ou Realidades?

As preocupações com a segurança da Cr começaram em 1998 quando Pritchard e Kalra⁶³ relataram o caso de um jovem que desenvolveu insuficiência renal na sequência de oito semanas de suplementação. Desde então, inúmeros foram os estudos que tentaram comprovar esta hipótese. Em 2004, após a publicação de uma grande variedade de estudos que davam como segura a suplementação com Cr, a *European Food Security Authority* declarou que a segurança e biodisponibilidade da Cr monohidrato não é matéria de preocupação desde que o grau de pureza seja adequado.⁶⁴

O efeito adverso mais frequentemente reportado é o desconforto gastrointestinal. Juhn et al.⁶⁵ relataram a incidência de diarreia em 31% dos atletas suplementados com Cr durante três a cinco meses. Os autores sugerem que este efeito se deve à elevada carga osmótica que a Cr proporciona no lúmen intestinal e que pode ser exacerbado se esta não for adequadamente dissolvida. No entanto, quando comparada com placebo, a suplementação com Cr não resultou numa maior incidência de efeitos secundários gastrointestinais.^{66, 67}

O efeito da suplementação com Cr na função hepática foi estudado por Ostojic et al.,⁶⁶ Robinson et al.⁶⁸ e Schilling et al.,⁶⁹ entre outros. Os estudos compreenderam períodos de avaliação de uma semana até quatro anos. Em nenhum estudo foi demonstrado dano ou alteração significativa da função hepática avaliados pelas transaminases, γ -GT, fosfatase alcalina ou albumina séricas. No que respeita ao perfil lipídico, também não foram encontradas quaisquer alterações.

Alguns relatos sugerem que a suplementação com Cr poderá aumentar a incidência de câibras musculares pela alteração do balanço hidroeletrólítico. A hipótese foi testada por diversos estudos, que não encontraram qualquer relação entre a ingestão de Cr e um aumento do risco de câibras.⁷⁰ Este fenómeno poderá estar relacionado com a intensidade do exercício e com a hidratação inadequada durante o esforço físico.⁷¹

Por fim, a suplementação com Cr pode resultar em retenção hídrica, fundamentalmente intracelular, por um aumento da carga osmótica neste compartimento. Francaux e Poortmans⁷² estudaram as alterações no volume de água intra e extracelular após nove semanas de suplementação com Cr. O aumento observado da massa corporal (aproximadamente 2 Kg) deveu-se parcialmente a um aumento do volume de água, mais especificamente no compartimento intracelular. Outros estudos, utilizando protocolos suplementação de 20 a 30 g por dia durante menos de sete dias relataram um aumento da massa corporal de 0,9 a 1,8 Kg.¹

Outra das preocupações existentes relaciona-se com a pureza dos suplementos comercializados e com a presença de contaminantes. Moret et al.⁷³ analisaram trinta e três amostras de Cr disponíveis no mercado. Cinquenta por cento dos produtos analisados apresentaram concentrações de pelo menos um contaminante superiores às recomendadas pela *European Food Safety Authority*, sendo a creatinina o mais comumente encontrado. Os níveis de metais pesados foram também analisados, encontrando-se dentro dos limites normais em todas as amostras.

6.1 Efeitos Secundários Renais

6.1.1 Relatos de Caso

Em 1998, Pritchard e Kalra⁶³ relataram o caso de um homem de vinte e cinco anos com um síndrome nefrótico com recaídas frequentes desde há oito anos por glomeruloesclerose segmentar focal, tratado há cinco anos com ciclosporina. Em junho de 1997, apresentava valores de creatinina sérica de 1,17 mg/dL e *clearance* de creatinina de 93 mL/min. Em outubro do mesmo ano, recorreu à clínica com valores de creatinina sérica de 2 mg/dL e *clearance* de creatinina de 54 mL/min. Tinha permanecido normotenso, sem proteinúria e com concentração de ciclosporina dentro do intervalo terapêutico. Negava a toma de medicação nefrotóxica, mas admitiu a ingestão de um suplemento de Cr que começara em meados de agosto. O esquema seguido foi de 15 g por dia durante uma semana, seguido de 2 g diários que fazia há sete semanas. Um mês após a paragem do suplemento, os indicadores da função renal retornaram aos valores basais.

Os autores concluíram que existiu uma forte evidência de que a Cr tenha sido a responsável pela deterioração da função renal. Greenhaff,⁷⁴ em resposta aos autores, argumenta que “a inferência de que a deterioração da função renal tenha sido resultado direto da ingestão de Cr é exagerada”. A complexidade da doença de base e a falta de controlo sobre a ingestão tornam a relação difícil de comprovar.

Koshy et al.⁷⁵ relatam o caso de um jovem de vinte anos, anteriormente saudável, que iniciou um quadro de náuseas, vômitos e dor nos flancos que começou quatro semanas após o início da suplementação com 20 g de Cr diários. A pressão arterial era de 140/90 mmHg e o valor da creatinina era de 1,4 mg/dL. Durante o internamento, a pressão arterial subiu para 160/100 mmHg e a creatinina sérica para 2,3 mg/dL. A proteinúria era de 472 mg por dia. A biópsia renal revelou nefrite intersticial focal e lesão tubular focal agudas. Após a paragem da suplementação, os indicadores de função renal retornaram ao valor de base. Importa lembrar que o protocolo de suplementação adotado neste caso - 20 g por dia durante quatro semanas - foge a todas as indicações de segurança recomendadas para o suplemento.

Révai et al.⁷⁶ descrevem o caso de um jovem culturista de vinte e dois anos que se apresentou com uma glomerulonefrite membranoproliferativa difusa. O jovem indicou estar a consumir o

esteroide anabolizante metandiona em grandes quantidades, assim como uma dose diária de 200 g de Cr. A dose exagerada de Cr assim como a utilização de outros compostos não permite tirar conclusões significativas do caso. O mesmo sucede para o caso relatado por Thorsteinsdottir et al.,⁷⁷ em que um jovem se apresentou com nefrite intersticial aguda após um período de suplementação com várias substâncias, entre elas a Cr.

Por último, Taner et al.⁷⁸ relataram o caso de um jovem de dezoito anos, anteriormente saudável, que iniciou um quadro de náusea, vômitos e epigastria após a ingestão de 20 g de Cr durante cinco dias seguidos de 1 g por dia durante seis semanas. A pressão arterial era de 150/90 mmHg e o valor de creatinina sérica era de 2,28 mg/dL que, durante o internamento, subiu para 4,55 mg/dL. A biopsia renal revelou necrose tubular aguda. Vinte e cinco dias após a suspensão do suplemento, a pressão arterial normalizou e os indicadores de função renal retornaram aos valores pré-suplementação. Este é o único caso presente na literatura de lesão renal aguda aquando da suplementação com doses convencionais de Cr em doentes sem patologia prévia.

6.1.2 Estudos em Modelos Animais

Em 2001, Edmunds et al.⁷⁹ estudaram o efeito da suplementação oral com Cr em ratos modelo de doença renal poliquística. O protocolo utilizado foi a administração de 2 g por quilograma de alimento durante uma semana, seguidos por um quinto desta dose durante cinco semanas. A suplementação resultou num aumento da massa renal, no conteúdo líquido dos quistos e na concentração de ureia sérica e numa diminuição da *clearance* da creatinina. Os autores concluíram que *a suplementação com Cr pode exacerbar a progressão da doença num modelo animal de doença renal poliquística*.

Taes et al.⁸⁰ estudaram o efeito da suplementação com Cr durante quatro semanas em ratos parcialmente nefrectomizados. O protocolo utilizado consistiu na suplementação com $0,9 \pm 0,2$ g por quilograma de peso por dia. Foram determinados a *clearance* da creatinina, inulina e ureia, a proteinúria e albuminúria e a cistatina C sérica. Não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo de controlo e os parcialmente nefrectomizados. Os autores criticaram o estudo de Edmunds et al.⁷⁹ pela ausência de determinações da função renal independentes da creatinina, pelo método utilizado para determinar a creatinina sérica (método de *Jaffé*) e pela formulação de Cr utilizada. Além disso, argumentam que o modelo de doença renal poliquística não pode ser utilizado como modelo animal generalista para insuficiência renal. Concluem, referindo que o estudo não demonstrou nenhum efeito deletério da suplementação prolongada com altas doses de Cr na TFG e na excreção de proteínas num modelo animal de insuficiência renal pré-existente.

Ferreira et al.⁸¹ estudaram o efeito da suplementação com Cr associada a exercício aeróbio na função renal e composição corporal em ratos. O protocolo utilizado consistiu na utilização de 2 g por quilograma de alimento por dia complementado ou não com exercício em passadeira durante uma hora por dia durante dez semanas. A TFG foi calculada pela determinação da *clearance* de

inulina. A TFG decresceu para cerca de metade do controlo no grupo com suplementação de Cr, mas não se alterou significativamente no grupo em que a suplementação foi complementada com exercício físico. Os autores consideraram, também, que a dose de Cr utilizada poderá ter sido excessiva, mas não foi reduzida pelos relatos de que a dose recomendada tem sido excedida, ultimamente, pelos utilizadores.

Por fim, Souza et al.⁸² estudaram o efeito de altas doses de Cr durante oito semanas na função renal e hepática de ratos, complementada ou não com exercício. As doses de Cr utilizadas foram de 5 g por quilograma de peso por dia durante uma semana e 1 g por quilograma por dia na fase de manutenção. A suplementação com Cr quando não complementada com exercício resultou num aumento significativo da creatinina e da ureia séricas e em alterações histológicas como corpúsculos renais mal delimitados, cápsulas de Bowman irregulares e dilatação glomerular. Não foram encontradas diferenças significativas no grupo que realizou exercício físico relativamente ao controlo. Os autores admitem que a dosagem utilizada neste estudo tem que ser considerada suprafisiológica em comparação com outros estudos em modelos animais onde foram utilizados 300 mg de Cr por quilograma de peso por dia durante fase de saturação. A ausência de indicadores mais específicos da TFG é, também, um inconveniente do estudo.

6.1.3 Estudos em Humanos

6.1.3.1 Poortmans et al., 1997⁸³

O primeiro estudo controlado em humanos avaliou o efeito a curto prazo da suplementação oral com Cr em indicadores hematológicos e urinários da função renal. Num estudo crossover, cinco indivíduos saudáveis ingeriram 20 g de Cr por dia durante cinco dias. Após duas semanas, o mesmo protocolo foi empregue utilizando um placebo. Os resultados obtidos não demonstraram alterações significativas na concentração de creatinina sérica, *clearance* de creatinina e excreção de proteínas totais e albumina. Os autores concluíram que os resultados obtidos demonstram que a ingestão de 20 g de Cr durante cinco dias parece não ter efeitos deletérios na função renal de indivíduos saudáveis.

Como inconvenientes do estudo destacam-se o reduzido tamanho da amostra e a fraca sensibilidade e especificidade dos indicadores utilizados.

6.1.3.2 Poortmans e Francaux, 1999³⁹

Os mesmos autores estudaram o efeito a longo prazo da suplementação com Cr. Num estudo retrospectivo não randomizado, foram incluídos nove atletas que consumiam suplementos com Cr como grupo experimental e oitenta e cinco estudantes que não ingeriam qualquer suplemento, como grupo de controlo. A dose individual variou desde 1 g até 80 g por dia por um período de dez meses até cinco anos. Não foram encontradas diferenças significativas nas *clearances* de ureia, creatinina e albumina entre o grupo experimental e o de controlo.

A ausência de aleatorização da amostra e o facto de o grupo experimental ser constituído por atletas profissionais e o de controlo por estudantes universitários é uma séria limitação do estudo. Também a ausência de marcadores mais precisos pode ser apontada como inconveniente.

6.1.3.3 Robinson et al., 2000⁶⁸

Os autores pretenderam avaliar a influência da suplementação oral com Cr em indicadores da função renal, hepática e em índices hematológicos. Quarenta e oito indivíduos saudáveis e fisicamente ativos foram distribuídos aleatoriamente em sete grupos experimentais. Um dos grupos ingeriu 20 g por dia durante cinco dias, sendo que outro dos grupos continuou este período com a ingestão com 3 g por dia durante oito semanas. O aumento da concentração de creatinina sérica foi notório nos grupos que ingeriram Cr em comparação com placebo. Os autores sugerem que este aumento reflete meramente um aumento da taxa de formação de creatinina como resultado do aumento das reservas de Cr. Seis semanas após a paragem do suplemento, o valor de creatinina retornou ao valor basal. Os autores concluem referindo que os dados obtidos sugerem que a suplementação com Cr não acarreta riscos óbvios para a saúde nas posologias indicadas.

Uma vez mais, a maior limitação do estudo foi a ausência de indicadores mais precisos para avaliar a função renal.

6.1.3.4 Kreider et al., 2003⁸⁴

Neste estudo retrospectivo, noventa e oito atletas seguiram um protocolo de suplementação “open label”, sendo que os próprios optaram por utilizar ou não o suplemento, assim como a respetiva dose. Em média, os participantes ingeriram 15,75 g por dia durante cinco dias, continuados com 5 g por dia. No final do estudo, foram divididos em grupos com ingestão de zero a seis meses (n = 12), seis a doze meses (n = 25), doze a vinte e um meses (n = 17), e os que não ingeriram (n = 44). A avaliação consistiu num painel laboratorial com indicadores séricos e urinários, entre eles a creatinina e ureia séricas e a *clearance* de creatinina. O estudo demonstrou não haver diferenças significativas entre os grupos nos indicadores avaliados.

Uma vez mais, não foram utilizados marcadores precisos para avaliar a função renal. Outras limitações relacionam-se com a ausência de aleatorização dos grupos e a padronização das doses utilizadas.

6.1.3.5 Groeneveld et al., 2005⁸⁵

Os autores estudaram o perfil de efeitos secundários da suplementação com Cr em doentes com esclerose lateral amiotrófica. Num estudo duplamente cego, 175 indivíduos (idade = $57,7 \pm 11,1$ anos) foram aleatoriamente divididos num grupo experimental que ingeriu 10 g por dia de Cr durante um período médio de 310 dias e num grupo de controlo. No grupo suplementado,

verificou-se um aumento das concentrações de creatinina comparativamente ao controlo. No entanto, os investigadores repetiram as medições numa parcela da amostra utilizando um método mais preciso - *High Performance Liquid Chromatograph* - que não sofre interferência da Cr exógena. Utilizando este método, não foram encontradas diferenças entre os grupos. Também a ureia sérica e a albuminúria não sofreram alterações significativas. O perfil de outros efeitos secundários foi idêntico entre os grupos.

Tal como se verificou nos estudos analisados anteriormente, a utilização de marcadores pouco precisos foi a principal limitação do estudo.

6.1.3.6 Poortmans et al., 2005⁸⁶

O objetivo do estudo foi avaliar a formação de compostos considerados citotóxicos com a suplementação com Cr. Vinte jovens saudáveis ingeriram 21 g de Cr por 14 dias, período após o qual foram medidas as concentrações de creatinina sérica e urinária, albuminúria, assim como a concentração de metilamina, formaldeído e formato na urina de 24 horas. A excreção de metilamina aumentou 9,2 vezes e a de formaldeído 4,5 vezes relativamente aos valores basais. Não houve alterações na concentração de creatinina e albumina urinárias.

Apesar do aumento de 9,2 vezes, a concentração de metilamina urinária ($6,41 \pm 1,45$ mg por dia) não atingiu o limite superior do normal em indivíduos saudáveis (35 mg por dia). Acerca do aumento de 4,5 vezes da concentração urinária de formaldeído, os autores referem que não existem dados sobre o limiar da concentração que suporte um efeito mutagénico *in vivo*. Concluem, referindo que são necessários mais estudos para avaliar os efeitos destas substâncias no Homem e se a suplementação com Cr é, efetivamente, segura em todos os indivíduos.

6.1.3.7 Bender et al., 2006⁵

Os autores investigaram o perfil de segurança da Cr quando utilizada em idosos com doença de Parkinson. Sessenta idosos sem doença renal foram divididos aleatoriamente em dois grupos, um suplementado com Cr numa dose de 4 g por dia durante dois anos ($n = 40$) e outro com placebo ($n = 20$). Os indicadores de função renal utilizados foram a creatinina sérica e urinária, ureia e cistatina C séricas. Destaca-se a utilização da cistatina C como indicador mais sensível e específico da função renal e que não sofre interferência do aporte exógeno de Cr, idade, género e massa muscular.⁸⁷ Nenhum dos marcadores de função renal sofreu alterações significativas. Os autores admitem que estes resultados não podem ser diretamente generalizados à população saudável. No entanto, este é o estudo que fornece dados mais significativos no que concerne à segurança a longo prazo do suplemento em idosos, com ou sem doença.

6.1.3.8 Armentano et al., 2007⁸⁸

Os autores avaliaram os efeitos da suplementação com Cr na pressão arterial e função renal. Num estudo randomizado e duplamente cego, trínco e cinco jovens soldados foram distribuídos

num grupo suplementado durante sete dias com 20 g por dia de Cr ou placebo. No grupo que ingeriu Cr, a creatinina sérica aumentou significativamente, de $0,92 \pm 0,12$ g/dL pré-teste para $1,08 \pm 0,2$ g/dL pós-teste. A pressão arterial não sofreu alterações. Os autores concluem que *a suplementação com Cr causa um aumento fisiológico nos níveis séricos de creatinina, o que pode ser confundido com comprometimento renal se o médico não estiver atento à utilização do suplemento.*

Como limitações do estudo temos, uma vez mais, a utilização isolada da creatinina sérica como indicador da função renal.

6.1.3.9 Gualano et al., 2008⁸⁹

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da suplementação com Cr na função renal em indivíduos saudáveis, anteriormente sedentários, submetidos a treino físico. Dezoito indivíduos do sexo masculino (com idades entre dezoito e trinta e cinco anos) foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, um que recebeu o suplemento e um grupo de controlo, num desenho duplamente cego. O protocolo de suplementação consistiu numa fase de saturação com 0,3 g por quilograma de peso por dia, continuados com 0,15 g por quilograma de peso por dia durante as seguintes onze semanas. Todos os indivíduos foram submetidos a 40 minutos de treino cardiovascular, três vezes por semana. Foram avaliadas a creatinina sérica, sódio e potássio séricos e urinários e cistatina C sérica. Foi relatado um aumento da concentração de creatinina sérica no grupo suplementado, quando comparada com placebo. A cistatina C decresceu em ambos os grupos, o que sugere um aumento efetivo da TFG. Não foram encontradas diferenças significativas nas concentrações de sódio e potássio séricos.

As principais limitações do estudo relacionam-se com a especificidade da população utilizada (indivíduos sedentários do sexo masculino) e a não inclusão de um grupo não treinado.

6.1.3.10 Neves et al., 2010⁹⁰

Os autores investigaram o efeito da suplementação com Cr na TFG em mulheres pós-menopausa. Num estudo randomizado e em dupla ocultação, vinte e quatro mulheres ingeriram 20 g de Cr durante sete dias, seguidos de 5 g por dia durante as seguintes onze semanas, ou um placebo. As participantes foram submetidas a treino de fortalecimento muscular dos membros inferiores, três vezes por semana. Foram avaliadas a proteinúria, *clearance* de creatinina e *clearance* de 51Cr-EDTA. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

O estudo destaca-se pela utilização da *clearance* de 51Cr-EDTA, um método bastante preciso para avaliar a TFG. O mesmo grupo de investigação havia já estudado os efeitos da suplementação com Cr na função renal de um atleta jovem com apenas um rim⁹¹ e em adultos com diabetes mellitus tipo 2.⁹² Os autores consideram importante a evidência cumulativa da segurança da suplementação em várias populações.

As principais limitações do estudo são a não inclusão de um grupo não treinado.

6.1.3.11 Carvalho et al., 2011⁹³

Trinta e cinco indivíduos que realizavam treino de resistência há pelo menos dois meses foram divididos de forma aleatória e em dupla ocultação em três grupos, dois recebendo Cr e um recebendo um placebo. No primeiro momento, todos receberam 20 g do respetivo suplemento durante uma semana. Após esta semana, um dos grupo que recebeu Cr continuou o protocolo na dose de 5 g por dia e o outro na dose de 0,03 g por quilograma de peso por dia, durante oito semanas. Em ambos os grupos suplementados com Cr, a creatinina séria aumentou ligeiramente, sem ultrapassar os valores de referência. Foram também estudados parâmetros hematológicos, hepáticos e lipídicos, sem alterações clinicamente significativas.

O estudo é claramente limitado quanto aos parâmetros utilizados na avaliação da função renal e quanto à não inclusão de um grupo não treinado.

6.1.3.12 Gualano et al., 2011⁹²

O objetivo deste estudo foi estudar o efeito da suplementação com Cr na função renal de doentes com diabetes mellitus tipo 2. De forma aleatória e duplamente cega, vinte e cinco indivíduos com mais de quarenta e cinco anos, sedentários e com um índice de massa corporal superior a 30 kg/m² foram divididos num grupo que recebeu Cr e noutro que recebeu um placebo. O protocolo de suplementação consistiu em 5 g por dia de Cr monohidrato durante doze semanas. Todos os pacientes receberam uma combinação de treino aeróbio e de força durante o estudo. A avaliação da função renal foi realizada através da *clearance* de 51Cr-EDTA, creatinina e ureia séricas e urinárias, albuminúria e proteinúria. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nas variáveis estudadas. Cinco pacientes apresentavam microalbuminúria pré-teste (três do grupo placebo e dois do grupo Cr). Após a intervenção, todos apresentaram redução da albuminúria, à exceção de um individuo do grupo placebo.

Os autores apontam algumas limitações do estudo. Entre elas, estão o facto de a maioria dos doentes apresentar bom controlo metabólico e a ausência de um grupo de controlo não submetido a treino físico.

6.1.3.13 Lugaresi et al., 2013⁹⁴

O objetivo da investigação foi estudar os efeitos da suplementação com Cr na função renal em indivíduos com uma dieta hiperproteica. Vinte e seis jovens treinados e com uma ingestão proteica de, pelo menos, 1,2 g por quilograma de peso, foram divididos em um grupo suplementado com Cr e outro com placebo, de forma aleatória e duplamente cega. O protocolo de suplementação consistiu em 20 g por dia durante cinco dias, continuados com 5 g por dia durante onze semanas. A função renal foi avaliada através da *clearance* de 51Cr-EDTA, creatinina sérica, proteinúria e eletrólitos séricos e urinários. Não foram encontradas diferenças

significativas entre o grupo suplementado com Cr e o de controlo em qualquer das variáveis estudadas.

Os autores apontam algumas limitações do estudo, como a curta duração do mesmo. Este foi inicialmente pensado para durar doze meses mas, pela elevada taxa de abandono, foi limitado a doze semanas. Outra das limitações foi a não inclusão de indivíduos com fatores de risco para doença renal e indivíduos sedentários.

A tabela 3 resume as principais características dos estudos realizados em humanos.

Tabela 3 - Resumo dos estudos efetuados em humanos. Adaptado de Gualano et al.⁹⁵

*dos quais apenas 9 foram suplementados com Cr; ** dos quais apenas 17 foram suplementados de 12 a 21 meses; *** houve aumento na formação de compostos citotóxicos. A classificação “baixo controlo de variáveis” refere-se à ausência de aleatorização inicial, controlo por placebo, dosagens pré-determinadas de suplementação e/ou amostras heterogêneas.

Autores	n	Características da amostra	Protocolo de suplementação	Avaliação da função renal	Principais limitações	Prejudicou a função renal?
Poortmans et al. 1997	5	Homens saudáveis	20 g/dia por 5 dias	Crn, ClCrn, albuminúria, proteinúria	Baixo poder estatístico e ausência de marcador preciso	Não
Poortmans e Francaux 1999	94*	Atletas de diversas modalidades	De 1 a 80 g/dia por 10 meses a 5 anos	Crn, ClCrn, ClAlb, ClCr, ClUr	Baixo poder estatístico, baixo controlo de variáveis e ausência de marcador preciso	Não
Robinson et al. 2000	48	Homens e mulheres saudáveis, submetidos ou não a treino de força	20 g/dia por 1 semana + 3 g/dia por 8 semanas	Crn, ureia sérica	Ausência de marcador preciso	Não
Kreider et al. 2003	98**	Atletas profissionais de futebol americano	~15,75 g por 5 dias + ~5 g/dia por 21 meses	Crn, ClCrn, ureia sérica	Baixo controlo de variáveis e ausência de marcador preciso	Não
Groeneveld et al. 2005	175	Pacientes com esclerose lateral amiotrófica	10 g/dia por 310 dias	Crn, ureia sérica, albuminúria	Ausência de marcador preciso, resultados limitados a sujeitos com esta patologia	Não
Poortmans et al. 2005	20	Homens saudáveis	21 g/dia por 14 dias	ClCrn, Crn, albuminúria	Baixo controlo de variáveis	Não***
Bender et al. 2006	60	Idosos com doença de Parkinson	4 g/dia por 2 anos	Crn, ureia sérica, CysC	Resultados limitados a sujeitos com esta patologia	Não
Armentano et al. 2007	35	Homens e mulheres soldados saudáveis	20 g/dia por 7 dias	Crn	Ausência de marcador preciso	Não

Gualano et al. 2008	18	Homens saudáveis submetidos a treino aeróbico	~10 g/dia por 3 meses	Crn, CysC	Ausência de grupo controle não treinado	Não
Neves et al. 2010	24	Mulheres pós-menopausa submetidas a treino de força	20 g/dia por 7 dias + 5 g/dia por 11 semanas	Crn, ClCrn, ureia sérica, albuminúria, <i>Clearance</i> de ⁵¹ Cr-EDTA	Ausência de grupo controle não treinado	Não
Carvalho et al. 2011	35	Homens saudáveis submetidos a treino de força	20 g/dia por 7 dias + 5 g ou 0,03 g/kg por 7 semanas	Crn, ureia sérica	Ausência de marcador preciso, ausência de grupo controle não treinado	Não
Gualano et al. 2011	25	Indivíduos com DM2, obesos, submetidos a treino aeróbico e de força	5 g/dia por 12 semanas	Crn, ureia sérica, proteinúria, <i>Clearance</i> de ⁵¹ Cr-EDTA	Ausência de grupo controle não treinado	Não
Lugaresi et al. 2013	26	Jovens com dieta proteica ($\geq 1,2$ g/kg de peso), submetidos a treino de força	20 g/dia por 5 dias + 5 g/dia por 11 semanas	Crn, ureia sérica, albuminúria, <i>Clearance</i> de ⁵¹ Cr-EDTA	Ausência de grupo controle não treinado	Não

7. Conclusão

A Cr é um componente fundamental na complexa maquinaria energética da contração muscular. Apesar da taxa de degradação diária ser equivalente ao somatório da síntese endógena e ingestão dietética, a suplementação com Cr provou elevar a concentração muscular deste composto e, por conseguinte, melhorar o desempenho físico em atividades específicas. Esta melhoria deve-se, essencialmente, à elevação da concentração de PCr, o que proporciona uma maior fonte energética para a ressíntese de ATP. Visto que o sistema PCr - CK exerce máxima preponderância em exercícios breves, repetitivos e de alta intensidade, é nestes que a influência da suplementação com Cr é mais notória.

O único efeito secundário comprovado da suplementação com Cr é o aumento da massa corporal. Apesar da existência de relatos de que a suplementação poderia ser prejudicial para a função renal, a evidência científica rejeita esta hipótese. Dos treze estudos realizados em humanos incluídos nesta revisão, nenhum demonstrou inequívoca relação entre a suplementação com Cr e a deterioração da TFG. Conclui-se, assim, que a suplementação com Cr é segura quando realizada nas doses convencionais e em indivíduos sem patologia prévia.

Um possível fator de confundimento para os clínicos que analisam a função renal em sujeitos suplementados é a elevação da creatinina sérica e, consequentemente, a diminuição da TFG estimada por fórmulas como a de Cockcroft-Gault ou MDRD. Esta elevação deve-se, essencialmente, à maior taxa de conversão espontânea da Cr em creatinina e não a uma diminuição efetiva da TFG. Por este motivo, aconselha-se cautela na interpretação dos resultados nestas situações, sendo imperativo que os clínicos conheçam as bases fisiológicas e os fatores que intervêm nos parâmetros analisados.

Apesar de não existirem riscos óbvios acrescidos pela suplementação, aconselha-se cautela quando esta é realizada durante longos períodos. Devem ser realizadas consultas de acompanhamento frequentes, com determinação anual de enzimas hepáticas, ureia e creatinina séricas e microalbuminúria. Deve, também, ser aconselhada a utilização de produtos de marca reconhecida e testada, evitando produtos de origem e qualidade incertas e que podem conter impurezas ou tóxicos. Os pacientes devem, também, ser aconselhados a manter uma hidratação adequada ao longo do dia.

A evidência da segurança da suplementação em populações com especial risco de nefropatias, como diabéticos, hipertensos ou indivíduos com patologia renal prévia é, ainda, escassa. Por este motivo, deve ser desaconselhada.

À margem desta revisão ficou a segurança da suplementação em crianças, assim como a promissora linha de investigação da eficácia terapêutica da Cr em patologias específicas, como o enfarte agudo do miocárdio, doença de Alzheimer ou Parkinson e doenças neuromusculares.

7.1 Perspetivas Futuras

Apesar da suplementação com Cr ser um fenómeno relativamente recente, existe já abundante evidência acerca da sua eficácia e segurança. No entanto, alguns aspetos carecem ainda de esclarecimento. Salientam-se as seguintes linhas orientadoras:

- a) Investigação dos efeitos a longo prazo da suplementação com Cr na estrutura, trofismo, metabolismo e função musculares;
- b) Determinação das doses ótimas de glúcidos e/ou proteínas que promovam a absorção máxima de Cr no músculo;
- c) Investigação do perfil de segurança da suplementação com Cr em patologias como diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crónica;
- d) Investigação do perfil de segurança da suplementação com Cr em populações especiais, como grávidas e crianças;
- e) Avaliação dos efeitos da elevação da concentração urinária de metilamina e formaldeído resultantes da suplementação com Cr;
- f) Avaliação da aplicabilidade da utilização de outros marcadores para o estudo da função renal, como a cistatina C, nestes pacientes;
- g) Investigação do efeito da combinação de suplementos com Cr e dietas hiperproteicas na função renal;
- h) Delineação de um protocolo seguro e eficaz de seguimento dos pacientes suplementados com Cr.

8. Referências Bibliográficas

1. Demant TW, Rhodes EC. Effects of creatine supplementation on exercise performance. *Sports Med.* 1999 Jul;28(1):49-60.
2. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiological reviews.* 2000 Jul;80(3):1107-213.
3. Sahlin K, Tonkonogi M, Soderlund K. Energy supply and muscle fatigue in humans. *Acta physiologica Scandinavica.* 1998 Mar;162(3):261-6.
4. Buford TW, Kreider RB, Stout JR, Greenwood M, Campbell B, Spano M, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2007;4:6.
5. Bender A, Koch W, Elstner M, Schombacher Y, Bender J, Moeschl M, et al. Creatine supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial. *Neurology.* 2006 Oct 10;67(7):1262-4.
6. Folin O, Denis W. Protein metabolism from the standpoint of blood and tissue analysis. *Journal of Biological Chemistry.* 1912;12:20.
7. Chanutin A. The fate of creatine when administered to man. *J Biol Chem.* 1926;67:29-41.
8. Bessman SP, Geiger PJ. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science.* 1981 Jan 30;211(4481):448-52.
9. Williams MH, Kreider RB, Branch JD. *Creatine: The Power Supplement* 1999.
10. EAS - Sports Nutrition: How it all started 2013 [05-01-2013]. Available from: <http://eas.com/about/history>.
11. Greenhaff PL. Creatine and its application as an ergogenic aid. *International journal of sport nutrition.* 1995 Jun;5 Suppl:S100-10.
12. Balsom PD, Soderlund K, Sjodin B, Ekblom B. Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise: influence of creatine supplementation. *Acta physiologica Scandinavica.* 1995 Jul;154(3):303-10.
13. Bird SP. Creatine Supplementation and Exercise Performance: A Brief Review. *Journal of Sports Science and Medicine.* 2003;2:9.

14. Humm A, Fritsche E, Steinbacher S, Huber R. Crystal structure and mechanism of human L-arginine:glycine amidinotransferase: a mitochondrial enzyme involved in creatine biosynthesis. *The EMBO journal*. 1997 Jun 16;16(12):3373-85.
15. Deminice R, Vannucchi H, Simoes-Ambrosio LM, Jordao AA. Creatine supplementation reduces increased homocysteine concentration induced by acute exercise in rats. *European journal of applied physiology*. 2011 Nov;111(11):2663-70.
16. Walker JB. Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Advances in enzymology and related areas of molecular biology*. 1979;50:177-242.
17. McMorris T, Mielcarz G, Harris RC, Swain JP, Howard A. Creatine supplementation and cognitive performance in elderly individuals. *Neuropsychology, development, and cognition Section B, Aging, neuropsychology and cognition*. 2007 Sep;14(5):517-28.
18. da Silva RP, Nissim I, Brosnan ME, Brosnan JT. Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2009 Feb;296(2):E256-61.
19. Sandberg AA, Hecht HH, Tyler FH. Studies in disorders of muscle. X. The site of creatine synthesis in the human. *Metabolism: clinical and experimental*. 1953 Jan;2(1):22-9.
20. Balsom PD, Soderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med*. 1994 Oct;18(4):268-80.
21. Harris RC, Lowe JA, Warnes K, Orme CE. The concentration of creatine in meat, offal and commercial dog food. *Research in veterinary science*. 1997 Jan-Feb;62(1):58-62.
22. Mora L, Sentandreu MAn, Toldrá F. Effect of Cooking Conditions on Creatinine Formation in Cooked Ham. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008 2008/12/10;56(23):11279-84.
23. Purchas RW, Busboom JR, Wilkinson BH. Changes in the forms of iron and in concentrations of taurine, carnosine, coenzyme Q(10), and creatine in beef longissimus muscle with cooking and simulated stomach and duodenal digestion. *Meat science*. 2006 Nov;74(3):443-9.
24. Tosco M, Faelli A, Sironi C, Gastaldi G, Orsenigo MN. A creatine transporter is operative at the brush border level of the rat jejunal enterocyte. *The Journal of membrane biology*. 2004 Nov;202(2):85-95.
25. Peral MJ, Galvez M, Soria ML, Ilundain AA. Developmental decrease in rat small intestinal creatine uptake. *Mechanisms of ageing and development*. 2005 Apr;126(4):523-30.

26. MacNeil L, Hill L, MacDonald D, Keefe L, Cormier JF, Burke DG, et al. Analysis of creatine, creatinine, creatine-d3 and creatinine-d3 in urine, plasma, and red blood cells by HPLC and GC-MS to follow the fate of ingested creatine-d3. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2005 Dec 5;827(2):210-5.
27. Jager R, Harris RC, Purpura M, Francaux M. Comparison of new forms of creatine in raising plasma creatine levels. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2007;4:17.
28. Spillane M, Schoch R, Cooke M, Harvey T, Greenwood M, Kreider R, et al. The effects of creatine ethyl ester supplementation combined with heavy resistance training on body composition, muscle performance, and serum and muscle creatine levels. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2009;6:6.
29. McCall W, Persky AM. Pharmacokinetics of creatine. *Sub-cellular biochemistry*. 2007;46:261-73.
30. Persky AM, Muller M, Derendorf H, Grant M, Brazeau GA, Hochhaus G. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of oral creatine. *Journal of clinical pharmacology*. 2003 Jan;43(1):29-37.
31. Daly MM, Seifter S. Uptake of creatine by cultured cells. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1980 Aug;203(1):317-24.
32. Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM, Marsden D, Schwartz C, Cecil KM, et al. X-linked creatine transporter defect: an overview. *Journal of inherited metabolic disease*. 2003;26(2-3):309-18.
33. Persky AM, Brazeau GA. Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate. *Pharmacological reviews*. 2001 Jun;53(2):161-76.
34. Odom JE, Kemp GJ, Radda GK. The regulation of total creatine content in a myoblast cell line. *Molecular and cellular biochemistry*. 1996 May 24;158(2):179-88.
35. Persky AM, Hochhaus G, Brazeau GA. Validation of a simple liquid chromatography assay for creatine suitable for pharmacokinetic applications, determination of plasma protein binding and verification of percent labeled claim of various creatine products. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2003 Aug 25;794(1):157-65.

36. Kushmerick MJ, Moerland TS, Wiseman RW. Mammalian skeletal muscle fibers distinguished by contents of phosphocreatine, ATP, and Pi. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992 Aug 15;89(16):7521-5.
37. Harris RC, Soderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci (Lond)*. 1992 Sep;83(3):367-74.
38. Brosnan JT, da Silva RP, Brosnan ME. The metabolic burden of creatine synthesis. *Amino acids*. 2011 May;40(5):1325-31.
39. Poortmans JR, Francaux M. Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 1999 Aug;31(8):1108-10.
40. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England journal of medicine*. 2006 Jun 8;354(23):2473-83.
41. Mitch WE, Collier VU, Walser M. Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)*. 1980 Apr;58(4):327-35.
42. Spriet LL, Watt MJ. Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. *Acta physiologica Scandinavica*. 2003 Aug;178(4):443-52.
43. Hultman E, Greenhaff PL. Skeletal muscle energy metabolism and fatigue during intense exercise in man. *Science progress*. 1991;75(298 Pt 3-4):361-70.
44. Abelson J. Creatine Supplementation: The Safety Question. *Nutrition Noteworthy*. 2005;7(1).
45. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino acids*. 2011 May;40(5):1271-96.
46. Clark JF. Creatine and phosphocreatine: a review of their use in exercise and sport. *Journal of athletic training*. 1997 Jan;32(1):45-51.
47. Linton JD, Holzhausen LC, Babai N, Song H, Miyagishima KJ, Stearns GW, et al. Flow of energy in the outer retina in darkness and in light. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010 May 11;107(19):8599-604.
48. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and

fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *The Biochemical journal*. 1992 Jan 1;281 (Pt 1):21-40.

49. Volek JS, Ratamess NA, Rubin MR, Gomez AL, French DN, McGuigan MM, et al. The effects of creatine supplementation on muscular performance and body composition responses to short-term resistance training overreaching. *European journal of applied physiology*. 2004 May;91(5-6):628-37.

50. Hultman E, Soderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL. Muscle creatine loading in men. *J Appl Physiol*. 1996 Jul;81(1):232-7.

51. Green AL, Simpson EJ, Littlewood JJ, Macdonald IA, Greenhaff PL. Carbohydrate ingestion augments creatine retention during creatine feeding in humans. *Acta physiologica Scandinavica*. 1996 Oct;158(2):195-202.

52. Burke DG, Chilibeck PD, Parise G, Tarnopolsky MA, Candow DG. Effect of alpha-lipoic acid combined with creatine monohydrate on human skeletal muscle creatine and phosphagen concentration. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2003 Sep;13(3):294-302.

53. Vukovich MD, Michaelis J. Effect of two different creatine supplementation products on muscular strength and power. *Sports Medicine, Training and Rehabilitation*. 1998 1998/04/01;8(4):369-83.

54. Maganaris CN, Maughan RJ. Creatine supplementation enhances maximum voluntary isometric force and endurance capacity in resistance trained men. *Acta physiologica Scandinavica*. 1998 Jul;163(3):279-87.

55. Becque MD, Lochmann JD, Melrose DR. Effects of oral creatine supplementation on muscular strength and body composition. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000 Mar;32(3):654-8.

56. Birch R, Noble D, Greenhaff PL. The influence of dietary creatine supplementation on performance during repeated bouts of maximal isokinetic cycling in man. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1994;69(3):268-76.

57. Bosco C, Tihanyi J, Pucspk J, Kovacs I, Gabossy A, Colli R, et al. Effect of oral creatine supplementation on jumping and running performance. *International journal of sports medicine*. 1997 Jul;18(5):369-72.

58. Skare OC, Skadberg, Wisnes AR. Creatine supplementation improves sprint performance in male sprinters. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2001 Apr;11(2):96-102.

59. Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER, Greenhaff PL, Hespel PJ, Israel RG, et al. American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000 Mar;32(3):706-17.
60. Stout JR, Antonio J, Kalman D. *Essentials of creatine in sports and health*. Totowa, N.J.: Humana; 2008. ix, 249 p. p.
61. Smith AE, Fukuda DH, Ryan ED, Kendall KL, Cramer JT, Stout J. Ergolytic/ergogenic effects of creatine on aerobic power. *International journal of sports medicine*. 2011 Dec;32(12):975-81.
62. Stroud MA, Holliman D, Bell D, Green AL, Macdonald IA, Greenhaff PL. Effect of oral creatine supplementation on respiratory gas exchange and blood lactate accumulation during steady-state incremental treadmill exercise and recovery in man. *Clin Sci (Lond)*. 1994 Dec;87(6):707-10.
63. Pritchard NR, Kalra PA. Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet*. 1998 Apr 25;351(9111):1252-3.
64. European FSA. Creatine monohydrate for use in foods for particular nutritional uses (Question number EFSA-Q-2003-125). *EFSA J*. 2004 (36):6.
65. Juhn MS, O'Kane JW, Vinci DM. Oral creatine supplementation in male collegiate athletes: a survey of dosing habits and side effects. *Journal of the American Dietetic Association*. 1999 May;99(5):593-5.
66. Ostojic SM, Niess B, Stojanovic M, Obrenovic M. Creatine metabolism and safety profiles after six-week oral guanidinoacetic acid administration in healthy humans. *International journal of medical sciences*. 2013;10(2):141-7.
67. Romer LM, Barrington JP, Jeukendrup AE. Effects of oral creatine supplementation on high intensity, intermittent exercise performance in competitive squash players. *International journal of sports medicine*. 2001 Nov;22(8):546-52.
68. Robinson TM, Sewell DA, Casey A, Steenge G, Greenhaff PL. Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function. *British journal of sports medicine*. 2000 Aug;34(4):284-8.
69. Schilling BK, Stone MH, Utter A, Kearney JT, Johnson M, Coglianese R, et al. Creatine supplementation and health variables: a retrospective study. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001 Feb;33(2):183-8.

70. Dalbo VJ, Roberts MD, Stout JR, Kerksick CM. Putting to rest the myth of creatine supplementation leading to muscle cramps and dehydration. *British journal of sports medicine*. 2008 Jul;42(7):567-73.
71. Bemben MG, Lamont HS. Creatine supplementation and exercise performance: recent findings. *Sports Med*. 2005;35(2):107-25.
72. Francaux M, Poortmans JR. Effects of training and creatine supplement on muscle strength and body mass. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1999 Jul;80(2):165-8.
73. Moret S, Prevarin A, Tubaro F. Levels of creatine, organic contaminants and heavy metals in creatine dietary supplements. *Food Chemistry*. 2011 6/1/;126(3):1232-8.
74. Greenhaff P. Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet*. 1998 Jul 18;352(9123):233-4.
75. Koshy KM, Griswold E, Schneeberger EE. Interstitial nephritis in a patient taking creatine. *The New England journal of medicine*. 1999 Mar 11;340(10):814-5.
76. Revai T, Sapi Z, Benedek S, Kovacs A, Kaszas I, Viranyi M, et al. [Severe nephrotic syndrome in a young man taking anabolic steroid and creatine long term]. *Orvosi hetilap*. 2003 Dec 7;144(49):2425-7.
77. Thorsteinsdottir B, Grande JP, Garovic VD. Acute renal failure in a young weight lifter taking multiple food supplements, including creatine monohydrate. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2006 Oct;16(4):341-5.
78. Taner B. The effects of the recommended dose of creatine monohydrate on kidney function. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;4:23-4.
79. Edmunds JW, Jayapalan S, DiMarco NM, Saboorian MH, Aukema HM. Creatine supplementation increases renal disease progression in Han:SPRD-cy rats. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001 Jan;37(1):73-8.
80. Taes YE, Delanghe JR, Wuyts B, van de Voorde J, Lameire NH. Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003 Feb;18(2):258-64.

81. Ferreira LG, De Toledo Bergamaschi C, Lazaretti-Castro M, Heilberg IP. Effects of creatine supplementation on body composition and renal function in rats. *Medicine and science in sports and exercise*. 2005 Sep;37(9):1525-9.
82. Souza RA, Miranda H, Xavier M, Lazo-Orsorio RA, Gouvea HA, Cogo JC, et al. Effects of high-dose creatine supplementation on kidney and liver responses in sedentary and exercised rats. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2009;8:672-81.
83. Poortmans JR, Auquier H, Renaut V, Durussel A, Saugy M, Brisson GR. Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1997;76(6):566-7.
84. Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ, Greenwood M, Lancaster S, Cantler EC, et al. Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes. *Molecular and cellular biochemistry*. 2003 Feb;244(1-2):95-104.
85. Groeneveld GJ, Beijer C, Veldink JH, Kalmijn S, Wokke JH, van den Berg LH. Few adverse effects of long-term creatine supplementation in a placebo-controlled trial. *International journal of sports medicine*. 2005 May;26(4):307-13.
86. Poortmans JR, Kumps A, Duez P, Fofonka A, Carpentier A, Francaux M. Effect of oral creatine supplementation on urinary methylamine, formaldehyde, and formate. *Medicine and science in sports and exercise*. 2005 Oct;37(10):1717-20.
87. Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C--a paradigm of evidence based laboratory medicine. *The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*. 2008 May;29(2):47-62.
88. Armentano MJ, Brenner AK, Hedman TL, Solomon ZT, Chavez J, Kemper GB, et al. The effect and safety of short-term creatine supplementation on performance of push-ups. *Military medicine*. 2007 Mar;172(3):312-7.
89. Gualano B, Ugrinowitsch C, Novaes RB, Artioli GG, Shimizu MH, Seguro AC, et al. Effects of creatine supplementation on renal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European journal of applied physiology*. 2008 May;103(1):33-40.
90. Neves M, Jr., Gualano B, Roschel H, Lima FR, Lucia de Sa-Pinto A, Seguro AC, et al. Effect of creatine supplementation on measured glomerular filtration rate in postmenopausal women. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2011 Jun;36(3):419-22.

91. Gualano B, Ferreira DC, Sapienza MT, Seguro AC, Lancha AH, Jr. Effect of short-term high-dose creatine supplementation on measured GFR in a young man with a single kidney. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010 Mar;55(3):e7-9.
92. Gualano B, de Salles Painelli V, Roschel H, Lugaresi R, Dorea E, Artioli GG, et al. Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *European journal of applied physiology*. 2011 May;111(5):749-56.
93. Carvalho APPF, Molina GE, Fontana KE. Suplementação com creatina associada ao treinamento resistido não altera as funções renal e hepática. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2011;17:237-41.
94. Lugaresi R, Leme M, de Salles Painelli V, Murai IH, Roschel H, Sapienza MT, et al. Does long-term creatine supplementation impair kidney function in resistance-trained individuals consuming a high-protein diet? *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2013;10(1):26.
95. Gualano B, Ugrinowitsch C, Seguro AC, Junior AHL. Does Creatine Supplementation Harm Renal Function? *Rev Bras Med Esporte*. 2008;14(1).